Über das Solatubin

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde

der Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Johann Wolfgang Goethe-Universität

zu Frankfurt am Main

vorgelegt von

ERNST GEYER

aus Frankfurt am Main

1939

Ludwig Baum, Frankfurt am Main, Reineckstraße 17 – 19

1. Gutachter: Prof. Dr.-Ing. H. Dieterle
2. Gutachter: Prof. Dr. Diemair

Tag der mündlichen Prüfung: 19. Juni 1939.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

MEINEN LIEBEN ELTERN!

Vorliegende Arbeit wurde im Pharmazeutischen Institut der Johann Wolfgang Goethe-Universität zu Frankfurt am Main, Direktor Professor Dr.-Ing. H. Dieterle, ausgeführt.

Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr.-Ing. H. Dieterle, bin ich für seine großzügige Fördeung und sein Entgegenkommen, das er mir in jeder Weise zuteil werden ließ, zu größtem Dank verpflichtet.

Herrn Dr. H. Rochelmeyer danke ich herzlichst für die Leitung meiner Arbeit, sowie für seine wertvollen Anregungen und sein großes Interesse bei der Ausführung derselben.

Theoretischer Teil.

Gewisse Solanumarten enthalten eine Gruppe von Alkaloiden, die, wie schon ältere Arbeiten ergeben hatten, bei der sauren Hydrolyse in eine Zuckerkomponente und ein Aglykon zerfielen, von denen das letztere als das eigentliche Alkaloid aufzufassen ist. In diese Reihe der sogenannten Glykoalkaloide gehört auch das Solatunin aus Solanum tuberosum. Sein Aglykon, das Solatubin, ist sehr oft Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen gewesen; jedoch stellten sich der Aufstellung einer Summenformel – nach den Untersuchungen des vorigen Jahrhunderts [1]) – große Schwierigkeiten entgegen.

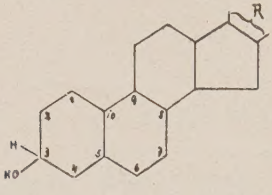
Erst in neuerer Zeit, etwa um das Jahr 1932, wurden die Arbeiten von verschiedenen Seiten [2]) erneut aufgenommen und dabei entscheidende Ergebnisse erzielt.

Danach besitzt das Solatubin die Zusammensetzung $C_{27}H_{43}ON$; es enthält den Stickstoff tertiär gebunden, besitzt eine sekundäre Hydroxylgruppe und eine Doppelbindung. Durch Wasserabspaltung geht es in das doppelt ungesättigte Solatubien über.

Während Abbauversuche zur Ermittlung der Konstitution des Solatubinmoleküls bisher noch keinen Erfolg zeitigten, ergab die Selendehydrierung [3]) die bedeutende Tatsache, daß ihm das methylcyclopentenophenantren zu Grunde liegt. Das Solatubin gibt die typischen Sterin-Farbreaktionen [4]) und zeigt dabei ein ganz ähnliches Verhalten wie das Cholesterin. Es bildet ferner mit Digitonin eine schwerlösliche Anlagerungsverbindung, was auf eine Stellung der

1) A. 118, 140; 195, 317. B. 36, 3204. C. 1917 II, 868 B. 62 I 267; B. 61, 2294.
2) H. Dieterle u. K. Schaffnit, Arch. d. Pharm. 270, 550 (1932).
C. Schöpf u. R. Hermann, B. 66, 298 (1932).
A. Soltys u. K. Wallenfels, B. 69, 811.
F. Bergel u. R. Wagner, B. 66, 1093 (1933).
H. Dieterle u. H. Rochelmeyer, Arch. d. Pharm. 273, 532 (1935).
H. Rochelmeyer, Arch. d. Pharm. 274, 543 (1936).
3) A. Soltys u. K. Wallenfels, B. 69, 811.
H. Rochelmeyer, Arch. d. Pharm. 274, 543 (1936).
4) Diss. S. Shah, Über Solatubin, Frankfurt a. M., 1938.

OH-Gruppe am C_3-Atom hindeutet [5]). Nach diesen Untersuchungen lassen sich die feststehenden Kenntnisse über das Solatubin in folgender Formulierung zusammenfassen:



1 Doppelbindung

3 C-Methylgruppen

$C_7H_{15}N = R$

Noch nichts bekannt war über die Lage der Doppelbindung, die Stellung der drei C-Methylgruppen und die sterischen Verhältnisse im Solatubin-Molekül. Außerdem war der Bau des N-haltigen Teils sowie dessen Verknüpfung mit dem Grundskelett noch zu ermitteln.

Das Ziel meiner Arbeit war zunächst die Festlegung der Doppelbindung im Solatubin und in seinen Derivaten; ferner sollte im Hinblick auf die biologische und physiologische Bedeutung des Solatubins eine Untersuchung zur Klärung der sterischen Verhältnisse im Molekül durchgeführt werden.

Da auf Grund der Untersuchungsergebnisse bei anderen Sterinen eine $C_5 - C_6$-Lage der Doppelbildung zu erwarten war, hätte die Lösung der ersten Aufgabe mit der bei den Sterinen bewährten Methode mittels Benzopersäure gelingen sollen. Beim Solatubin jedoch traten bei dieser Methode Schwierigkeiten auf, die eine schnelle Lösung der Frage unwahrscheinlich machten [6]).

Es mußte deshalb ein anderer Weg zur Bestimmung der Lage der Doppelbindung gesucht werden. Aus diesem Grunde wurde versucht, durch Untersuchung einiger Derivate des Solatubins zu einem Resultat zu gelangen.

Wie schon oben festgestellt, ist die Stellung der Hydroxylgruppe am C_3-Atom anzunehmen. Dafür spricht außer dem positiven Ausfall der Digitoninfällung eine, in neuerer Zeit vielfach angewandte, Farbreaktion von Ketonen der Sterinreihe.

Bei der Bestimmung der Keimdrüsenhormone hat W. Zimmermann [7]) eine Methode zu deren qualitativem und quantitativem Nachweis mittels m-Dinitrobenzol ausgearbeitet, die von Koozoo Kaziro und Toshio Shimada [8]) auf verschiedene Gallensäuren

5) R. Tscheche, B. 68, 2247.
6) Diss. S. Shah, Über Solatubin, Frankfurt a. M., 1938.
7) H. 233, 257; 245, 47.
8) H. 249, 220.

angewandt wurde. Sie stellten dabei fest, daß nur bei solchen Körpern eine positive Reaktion eintrat, die eine Ketogruppe am C_3-Atom tragen; so zeigt Cholestenon und auch Cholestanon diese Reaktion. Bereitet man durch Dehydrierung mittels Kupfer oder Aluminiumbutylat aus Solatubin das diesem entsprechende Keton, das Solatubenon, (bezw. Solanidenon nach C. Schöpf u. R. Hermann [2]) so zeigt auch dieses beim Zusatz von Kalilauge und alkoholischer m-Dinitrobenzollösung eine starke Violettfärbung. Noch stärker fällt diese Reaktion beim gesättigten Solatubanon aus, das durch entsprechende Dehydrierung des Solatubanols entsteht.

Auf Grund einer Mitteilung von Herrn Prof. P. K. Bose habe ich diese Reaktion etwas näher untersucht. Zufolge dieser Mitteilung soll die Violettfärbung mittels m-Dinitrobenzol lediglich auf eine Verunreinigung desselben durch o-Dinitrobenzol hervorgerufen werden. Demnach müßte sich also auch ein positiver Ausfall der Reaktion beim Arbeiten mit o-Dinitrobenzol ergeben. Dies war jedoch bei keinem der angewandten Körper der Fall.

Die Violettfärbung trat lediglich bei Zusatz einer m-Dinitrobenzollösung ein, und zwar auch dann, wenn ein durch zahlreiches Umlösen besonders gereinigtes m-Dinitrobenzol verwandt wurde.

Im Verlaufe der Untersuchung fiel mir jedoch auf, daß auch solche Derivate des Solatubins, die keine reaktionsfähige Methylengruppe besitzen, schwache Rotfärbung geben; desgleichen auch Cholesten, Cholsäure, Lupeol, Digitonin u. a. Bei Versuchen, die mit o- oder p-Dinitrobenzol ausgeführt wurden, ergab sich allerdings in keinem Falle eine Färbung. Demnach dürfte also nur von einem positiven Ausfall der Reaktion gesprochen werden, wenn ein kräftig violetter Farbton erhalten wird. Weiterhin hat sich gezeigt, daß schon nach 2–3 tägigem Stehen im Tageslicht eine 1 % ige m-Dinitrobenzollösung verändert wird und eine schwach rosarote Färbung annimmt. Bewahrt man dagegen die Lösung vor Licht geschützt auf, kann keinerlei Veränderung festgestellt werden. Daraus ergibt sich, daß diese Reaktion mit großer Vorsicht unter Berücksichtigung der von W. Zimmermann [7]) beschriebenen Voraussetzungen anzuwenden ist.

R. Tscheche [5]) hat in der Cholestanreihe nachgewiesen, daß nur dann mit Digitonin ein schwerlösliches Anlagerungsprodukt gebildet wird, wenn eine Hydroxylgruppe am C_3-Atom steht. Wie von K. Dimroth [9]) festgestellt wurde, muß jedoch noch eine zweite Bedingung als Voraussetzung für den positiven Ausfall einer Digi-

9) B. 69, 1126.

tonin-Fällung erfüllt sein; es muß sich nämlich außerdem noch eine Methylgruppe am C_{10}-Atom befinden, und zwar in cis-Stellung zur Hydroxylgruppe am C_3-Atom.

Daraus ergibt sich für das Solatubin das Vorhandensein einer Methylgruppe am C_{10}-Atom sowie die cis-Stellung der Hydroxylgruppe zu dieser Methylgruppe.

Bei der Behandlung von Solatubenon mit salpetriger Säure erhielten C. Schöpf und R. Herrmann[2]) ein Di-isonitroso-Keton und sahen darin den Beweis einer Stellung der Ketogruppe zwischen zwei Methylengruppen, daß dementsprechend im Solatubin die Konfiguration $-CH_2.CH(OH).CH_2-$ vorliegen müsse.

Ich habe nun das Solatubenon einer näheren Untersuchung unterzogen und dabei festgestellt, daß es sich wie das Cholestenon, also wie ein α,ß-ungesättigtes Keton verhält.

So läßt es sich wie das Cholestenon durch Reduktion nach Clemmensen[10]) in einen Kohlenwasserstoff verwandeln; die Carbonylgruppe wird also glatt zur Methylengruppe reduziert.

Durch Reduktion mit Natrium und Alkohol wird das Cholestenon hydriert, und zwar nimmt es bei der Reduktion mit Natrium und Amylalkohol[11]) zwei Mol Wasserstoff auf und geht in das gesättigte Cholestanol oder Dihydrocholesterin über.

Bei der Reduktion mit Natrium und Äthylalkohol[11]) hingegen nimmt es lediglich ein Mol Wasserstoff auf, das nur zur Hydrierung der Carbonylgruppe verwendet wird; es wird also das Allocholesterin gebildet.

Die analogen Ergebnisse erhielt ich bei der Reduktion des Solatubenons.

Bei der Hydrierung mit Natrium und Amylalkohol wurden zwei Mol Wasserstoff aufgenommen und es resultierte ein gesättigter Alkohol, der sich mit dem trans-Solatubanol identisch erwies.

Die Reduktion des Solatubenons mit Natrium und Äthylalkohol lieferte in analoger Weise einen ungesättigten Alkohol; es war also nur eine Reduktion der Carbonylgruppe eingetreten.

Das Reduktionsprodukt gab eine positive Rosenheim-Reaktion und erwies sich auch in seinen anderen Eigenschaften mit dem Δ 4-Solatubin identisch, das den dem Allocholesterin entsprechenden α,ß-ungesättigten Alkohol in der Solatubinreihe darstellt.

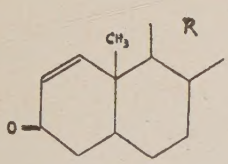
Auch bei einem Vergleich der Absorptionsspektren im Ultraviolett des Cholestenons[12]) und des Solatubenons[13]) ist weitgehendste

10) A. 459, 22 (1927).
11) Diels u. Linn, B. 41, 548 (1908).
12) Menschik, Page u. Bossert, A. 495, 225.
13) Arch. d. Pharm. 275, 336 (1937).

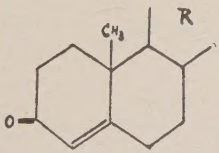
Übereinstimmung festzustellen. So zeigen beide in dem für α, ß-ungesättigte Ketone charakteristischen Wellenbereich von 230–240 mμ ein Maximum in der Höhe log.K = 4,2.

	Lage	Höhe log.K
Mesityloxyd [14])	235 mμ	4,15
Pulegon [14])	242 mμ	3,95
Δ 4 - Androstendion [15])	240 mμ	4,22
Cholestenon [12])	240 mμ	4,21
Solatubenon [13])	237 mμ	4,20

Demnach muß auch im Solatubenon ein α, ß-ungesättigtes Keton vorliegen. Somit kommen für das Solatubenon zwei Möglichkeiten in Frage:



1.



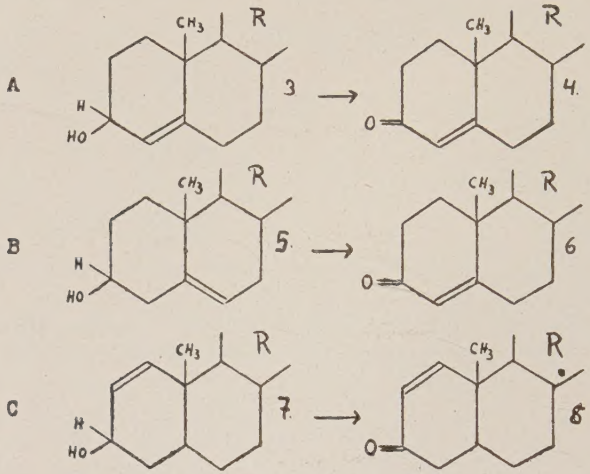
2.

Die Formulierung des Soltubenons nach 1 steht zunächst in Widerspruch mit der Bildung einer Di-isonitroso-Verbindung, da in diesem Falle die zweite reaktionsfähige Methylengruppe fehlt. Nach der Formel 2 steht die eine Methylengruppe am C_2-Atom, während die zweite am C_6-Atom gegeben wäre. Obwohl diese zweite Methylengruppe nicht in direkter Nachbarschaft zur Ketogruppe steht, läßt sich hier die Bildung einer Di-isonitroso-Verbindung mit der α, ß-ungesättigten Natur des Solatubenons vereinbaren, da die Erregung der Methylengruppe am C_6-Atom durch die Ketogruppe über die Doppelbildung erhalten bleibt.

Als Beispiel sei hier der Crotonaldehyd erwähnt, der, wie die klassischen Arbeiten von R. Kuhn und Mitarbeitern [16]) zeigen, dieselben Eigenschaften aufweist. Eine eventuelle Verschiebung der Doppelbindung bei der Bildung der Di-isonitroso-Verbindung könnte nur nach Formel 2 des Solatubenons erklärt werden.

14) Lettré-Inhoffen, Uber Sterine.
15) B. 70, 2137 (1937).
16) Angew. Chemie 50, 703 (1937).

Die Bildung eines α,ß-ungesättigten Ketons aus dem Solatubin läßt sich nach folgenden drei Formulierungen erklären:



Im Falle A wäre ein Δ-4-Solatubenon (4) aus einem Δ 4-Solatubin entstanden. Ein solches Solatubin müßte eine positive Rosenheim-Reaktion [17]) geben, da nach den Arbeiten von R. Schoenheimer und E. A. Evans [18]) nur solche Körper mit Trichloressigsäure eine Violettfärbung geben, die entweder konjugierte Doppelbindungen besitzen, oder wie α,ß-ungesättigte Alkohole diese leicht mit dem Reagens zu bilden vermögen. Das Keton müßte bei seiner Reduktion mit Aluminium-Isopropylat ein Gemisch von Δ 4-cis- und Δ 4-trans-Solatubenol liefern, wobei das Δ 4-cis-Solatubenol mit dem Ausgangsmaterial (3) identisch sein müßte.

Im Falle B wäre dasselbe Keton (4) aus einem Δ 5-Solatubin (5) entstanden; dabei müßte, analog zur Bildung des Cholestenons aus Δ5-Cholesterin, bei der Darstellung des Solatubenons aus dem Solatubin eine Wanderung der Doppelbindung von $C_5 - C_6$ nach $C_4 - C_5$ stattgefunden haben. Das Keton würde im Falle B bei der Reduktion mit Aluminium-Isopropylat gleichfalls ein Gemisch von Δ 4-cis- und Δ 4-trans-Solatubenol liefern; das Δ 4-cis-Solatubin wäre jedoch dann verschieden vom Ausgangsmaterial, dem Δ 5-Solatubin.

17) Bioch. Journ. 23, 47; Journ. Biol. Chem. 114, 567.
18) Journ. Org. Chem. I, 575.

Die Bildung eines Solatubenons (8) aus dem Solatubin (7) nach C besitzt nur theoretischen Wert, da nach den obigen Untersuchungen eine derartige Formulierung des Ketons unwahrscheinlich ist; weiterhin ist zu bemerken, daß beim Übergang von Solatubin in das gesättigte Solatubanol eine Änderung des Drehwertes von – nach + erfolgt, was sich besser durch die Bildung eines neuen Asymmetrie-Zentrums am C_5-Atom erklären läßt.

Die Reduktion von Solatubenon mit Aluminium-Isopropylat verlief in quantitativer Ausbeute und lieferte einen Körper von der Zusammensetzung des Solatubins, der in schönen Blättchen kristallisiert und bei 202–203° schmilzt. Auf Grund der Bestimmung der aktiven Wasserstoffatome besitzt die Substanz eine Hydroxylgruppe, gibt – im Gegensatz zum Solatubin – eine positive Rosenheim-Reaktion und ist mit Digitonin, allerdings nur teilweise, fällbar.

Auf Grund dieser Tatsache kann das Reduktionsprodukt in zwei Komponenten zerlegt werden. Die eine, mit Digitonin fällbare, hat die Zusammensetzung des Solatubins, besitzt nach der Bestimmung der aktiven Wasserstoffatome eine Hydroxylgruppe und schmilzt bei 204°. Sie gibt eine starke Rotfärbung beim Übergießen mit Trichloressigsäure, liefert ein schön kristallisierendes Acetylprodukt vom Schmelzpunkt 183° und dreht rechts.

Die andere, mit Digitonin nicht fällbare Komponente, besitzt ebenfalls die Zusammensetzung $C_{27}H_{43}ON$; sie kristallisiert in kleinen Nadeln vom Schmelzpunkt 169–170°, ist rechtsdrehend und gibt eine positive Rosenheim-Reaktion. Im Gegensatz zu der mit Digitonin fällbaren Komponente liefert sie bei der Acetylierung kein Acetylprodukt, sondern geht vielmehr unter Wasserabspaltung in das doppelt ungesättigte Solatubien über.

	Formel	Digit.-fällg.	Rosenheim R.	Dreh.	F.P.
Δ 5-Solatubin	$C_{27}H_{43}ON$	+	–	$[\alpha]_D$ – 27,3°	219°
Δ 4-Solatubenon	$C_{27}H_{41}ON$	–	–	$[\alpha]_D$ + 152 °	218°
Δ 4-Solatubin	$C_{27}H_{43}ON$	+	+	$[\alpha]_{Hg}$ + 227,2°	203°
Δ 4-cis-Solatubenol	$C_{27}H_{43}ON$	+	+	$[\alpha]_{Hg}$ + 91,5°	204°
Δ 4-trans-Solatubenol	$C_{27}H_{43}ON$	–	+	$[\alpha]_D$ + 116,4°	169°

Das Δ 4-trans-Solatubenol scheint im Hinblick auf die übereinstimmenden Schmelzpunkte mit dem Iso-Solatubin identisch zu sein, das A. Soltys[19]) beim raschen Erhitzen von Solanidin-methyl-

19) B. 66, 762 (1933).

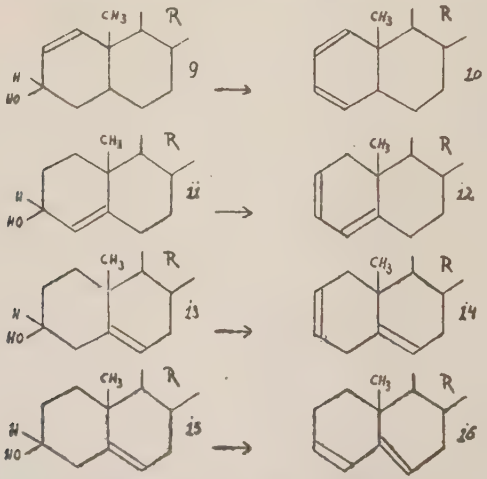
ammonium-hydroxyd im Vakuum auf 280° erhielt. Allerdings fehlen nähere Angaben über die Eigenschaften des Iso-Solatubins, so daß die eventuelle Identität nur zu vermuten ist, zumal die Bildungsweise des Δ 4-trans-Solatubenols aus der quartären Ammoniumbase schwerlich zu erklären ist.

Mit den obigen Untersuchungen ist zunächst der Beweis erbracht, daß die Doppelbindung im Solatubenon in α, ß-Stellung zur Ketogruppe steht und bei der Bildung des Ketons gewandert ist; somit ist eine Stellung der Doppelbindung im Solatubin von $C_1 - C_2$ oder von $C_4 - C_5$ ausgeschlossen, während das Solatubenon die Doppelbindung nur von C_4 nach C_5 besitzen kann.

Damit steht auch in Übereinstimmung, daß sich die Doppelbindung im Solatubenon nicht durch Mineralsäuren verschieben läßt.

Es ist anzunehmen, daß im Solatubin die Doppelbindung in ß, γ-Stellung zur Hydroxylgruppe, also von $C_5 - C_6$ steht, da aus dieser Lage heraus eine Umlagerung bei der Bildung eines Ketons oft beobachtet wird und aus analogen Verhältnissen zu anderen Sterinen zu erwarten ist. Zur weiteren Beweisführung dient das durch Wasserabspaltung aus dem Solatubin entstehende Solatubien.

Für dessen Bildung kommen folgende Möglichkeiten in Frage:



Von diesen vier möglichen Wasserabspaltungsprodukten ist das Δ 2,5-Dien (14) zunächst von den andern dadurch verschieden, daß es die beiden Doppelbindungen nicht in Konjugation enthält. Das Δ 1,3-Dien (10) und das Δ 2,4-Dien (12) besitzen ein System konjugierter Doppelbindungen, die in einem Ring liegen. Demnach müßte ihre Absorp-

tion im Ultraviolett sehr hoch sein und im Wellenbereich von 260 mμ bis 290 mμ auftreten. Außerdem sollten sie in normaler Weise Maleinsäureanhydrid addieren und sich durch Natrium und Amylalkohol hydrieren lassen.

Ein Δ 3,5-Solatubien besitzt zwei konjugierte Doppelbindungen in zwei verschiedenen Ringen; es sollte demnach eine starke Absorption im Ultraviolett zeigen, die im Gebiet von 220–250 mμ in Erscheinung treten müßte. Es dürfte weder in normaler Weise Maleinsäureanhydrid anlagern, noch sich durch Natrium und Amylalkohol hydrieren lassen. Ein solches Δ 3,5-Dien kann aber nur aus einem Δ 5-Solatubin entstanden sein, da beim Solatubenon nachgewiesen wurde, daß ein Δ 4-Solatubin nicht vorliegen kann.

	konjug. Doppel-bdg. i. Ringen	Maximum Lage mμ	Höhe
Δ 2,4-Cholestandien	1	260	?
Ergosterin	1	260 – 290	4,1
Δ 7-Dehydrocholesten	1	260 – 290	4,03
Progesteron-enol-acetat	2	240 – 242	4,19
Testosteron-diacetat	2	240	4,25
Cholestenon-enol-acetat	2	240	4,22
Choladiensäure	2	235	4,25
Dioxy-choladiensäure	2	248	4,14
Δ 3,5-Cholestandien	2	229 – 244	4,36
Solatubien	2	228	4,33

Das Solatubien gibt eine positive Rosenheim-Reaktion, die wie schon oben erwähnt, auf ein System konjugierter Doppelbindungen hindeutet. Die Absorption des Solatubiens im Ultraviolett zeigt ein charakteristisches Maximum bei 228 mμ von der Höhe log. $\varepsilon = 4{,}33$ (s. obige Tabelle).

Demnach sind die Doppelbindungen im Solatubien auf zwei Ringe verteilt und stehen in Konjugation. Das Solatubien lagert weder in normaler Weise Maleinsäureanhydrid an, noch läßt es sich durch Natrium und Amylalkohol hydrieren. Es kann daher nur die Formel 16 besitzen. Wenn aber das Solatubien Δ 3,5-ungesättigt ist, kann im Solatubin die Doppelbindung nur die Lage $C_5 - C_6$ einnehmen.

Nach den Untersuchungen von H. Rochelmeyer[20]) spalten alle Sterinalkaloide mit der Konfiguration eines ß,γ-ungesättigten Al-

20) Zeitschr. f. angew. Chem. 52, 374.

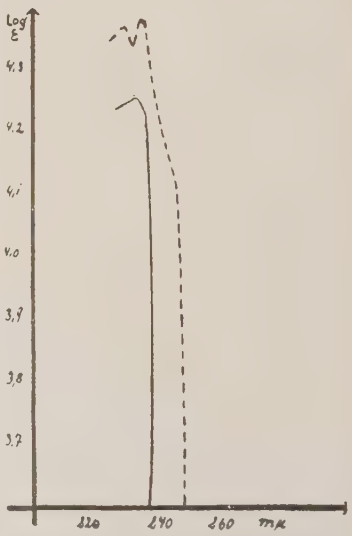
kohols leicht Wasser ab. Diese Tatsache ließ an eine eventuelle strukturelle Verschiedenheit mit anderen ß,γ-ungesättigten Steroid-Alkoholen denken, da eine derartige leichte Wasserabspaltbarkeit dort nicht bekannt war.

Weiterhin war auffällig, daß die Bildung von Solatubin bei der Verseifung des Solatunins nur von einem Teil der Autoren mit Ausbeuten bis zu 25 % beobachtet wird, während andere seine Bildung nicht erwähnten.

Verschiedene Arbeitskreise geben auch bei der Beschreibung in gleicher Weise entstandener Diene ganz verschiedene Konstanten an, so zum Beispiel differieren die Schmelzpunkte analysenreiner Diene um 10 – 12°, während die Unterschiede ihrer Drehwerte bis zu 100° betragen. Es war hier an das Vorliegen isomerer Verbindungen zu denken, eine Vermutung, die schon von C. Schöpf[2]) ausgesprochen wurde.

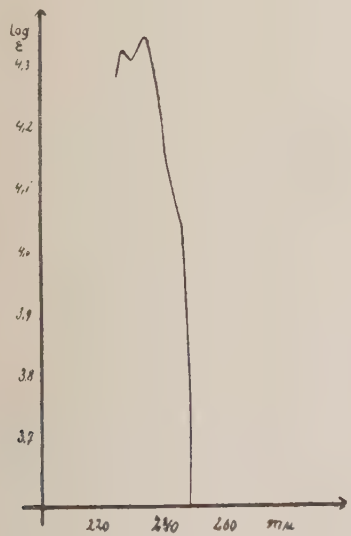
Somit war also zu klären, ob im Solatubien ein reines Δ 3,5-Dien vorliegt, oder ob es von anderen der oben erwähnten Diene begleitet wird.

Die Absorptionskurve im Ultraviolett eines durch normale Verseifung von Solatunin erhaltenen Solatubiens weist drei Maxima auf, nämlich bei 226 mμ, 234 mμ und 245 mμ. Die gleichen Maxima weist das durch Behandeln von Δ 4-Solatubin mit Salzsäure entstandene Solatubien auf. Behandelt man solche Diene mehrere Stunden mit Salzsäure, so kommt das eine, kleinere Maximum bei 245 mμ zum Verschwinden. Damit einhergehend werden auch Schmelzpunkt und optische Drehung nunmehr konstant und sind auch durch zahlreiches Umlösen nicht mehr zu ändern.

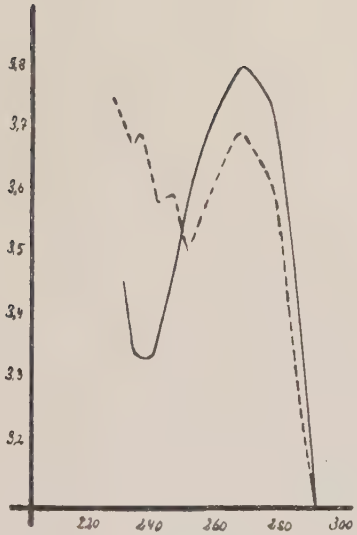


Dien m. HCl behandelt. ——
Dien a. norm. Verseif. ------

Bei der nun durchgeführten Wasserabspaltung aus dem Solatubin mittels Aluminiumoxyd im Hochvakuum resultierten bei einzelnen Versuchen Produkte mit kleiner negativer bis schwach positiver Drehung. Die Absorptionskurven der so gewonnenen Diene zeigten im Ultraviolett Maxima bei 234, 245, 265 und 275 mμ. Durch längere Behandlung mit



Dien a. Δ 4-Solatubin
mittels HCl.
(Gem. 0,02%ige Lösg. i. Äther)

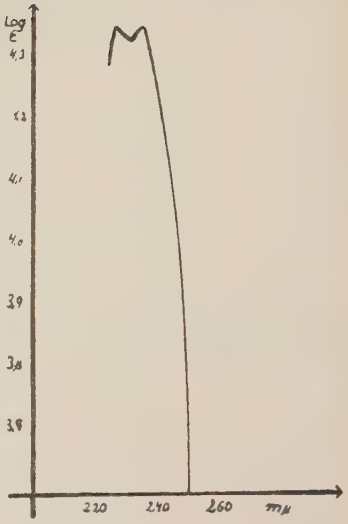


Dien a. Solatubin
mittels Al_2O_3 -----
Δ 2,4-Solatubien ——
(beide gem. i. 0,02%iger Ätherlösg.)

Mineralsäuren verschwanden auch hier sämtliche Maxima bis auf jenes bei 234 mμ. Außerdem wurde wieder Drehung und Schmelzpunkt konstand und übereinstimmend mit jenem, mit Salzsäure behandelten Δ 3,5-Solatubien aus der Verseifung. Die Verschiebung der Absorptionsmaxima nach der kurzwelligen Seite hin zeigt, daß in dem vorliegenden Gemisch unter anderem ein Dien mt einem System konjugierter Doppelbindungen in einem Ring vorhanden gewesen sein muß, das durch den Einfluß der Salzsäure allmählich in ein Dien mit

zwei konjugierten Doppelbindungen in zwei Ringen umgelagert wurde. Nach obigen Untersuchungen kann dies aber nur das Δ 2,4-Solatubien der Formel 12 sein. Es handelte sich jetzt darum, zu Vergleichszwecken dieses Δ 2,4-Solatubien darzustellen.

Zu diesem Zwecke bereitete ich aus dem Δ 4-cis-Solatubenol das Benzoat, das in schönen Prismen kristallisiert und bei 199° schmilzt. Durch mehrstündiges Kochen mit Dimethylanilin wurde aus diesem Benzoesäure abgespalten, wobei in 60%iger Ausbeute das Δ 2,4-Solatubien in Gestalt langer Nadeln erhalten wurde, es zeigt einen Schmelzpunkt von 178° und besitzt einen sehr hohen Drehwert von + 193°. Seine Absorption im Ultraviolett weist die für Δ 2,4-ungesättigte Diene charakteristischen Maxima bei 265 und 275 mμ auf. (s. Kurve.)



Dien a. Solatubin mittels Al_2O_3, behandelt m. HCl. (gem. i. 0,02%iger Äth.Lösg.)

Sein künstliches Gemenge mit Δ 3,5-Solatubien zeigt alle Eigenschaften eines mit Aluminiumoxyd bereiteten Solatubiens, hinsichtlich Schmelzpunkt, Drehung und Absorption im Ultraviolett.

Wie schon oben erwähnt, sind die Angaben in der Literatur über das Auftreten von Dien bei der Verseifung des Solatunins nicht einheitlich. Während zum Teil eine Ausbeute an Dien bis zu 25 %, bezogen auf die Gesamtmenge an Aglykon, angegeben wird, fehlen bei anderen Forschern Angaben über die Bildung und Isolierung des Diens vollkommen.

Bei der näheren Untersuchung dieser Fragen war festzustellen, daß die Bildung von Dien qualitativ und quantitativ abhängig ist von der Methodik der Verseifung. Verseift man nämlich in verdünntem Alkohol, so erhält man eine Ausbeute bis zu 1 %. Wird die Verseifung dagegen in wäßriger Phase durchgeführt, so steigert sich die Ausbeute an Dien bis zu 30 %. Die Konzentration der zur Hydrolyse verwendeten Säure spielt zwar auch eine gewisse Rolle, ist jedoch nicht von entscheidender Bedeutung für die Ausbeute an Dien.

Es hat sich nun gezeigt, daß sich die Acylverbindungen des Solatubins ganz analog dem Solatunin bei der Verseifung verhalten, insbesondere gilt dies vom Δ 5-Acetylsolatubin. Dabei ergab sich, daß bei der Verseifung des Δ 5-Acetylsolatubins mit alkalischen Mitteln wie Natriummethylat und Kaliumhydroxyd kein Dien gebildet wurde. Die Hydrolyse mit verdünnten Säuren jedoch führte zur Dienbildung. Die saure Hydrolyse wurde sowohl in alkoholischer Lösung als auch in wäßriger Phase durchgeführt. Die dabei entstehenden Verseifungsprodukte zeigten im ersten Falle beim Übergießen mit Trichloressigsäure lediglich eine schwache Rötung, während im zweiten Falle eine starke Rotfärbung eintrat. Eine annähernd quantitative Bestimmung des gebildeten Diens erfolgte indirekt durch Fällung des restlichen Solatubins mittels Digitonin. Dabei ergab sich, daß bei der Verseifung des Acetylsolatubins in wäßrger Phase rund 15 % Dien gebildet wurde, während in alkoholischer Lösung mit dieser Bestimmungsmethode wegen der zu kleinen Ausbeute (ca. 1 %) das gebildete Dien nicht mehr mengenmäßig zu erfassen war.

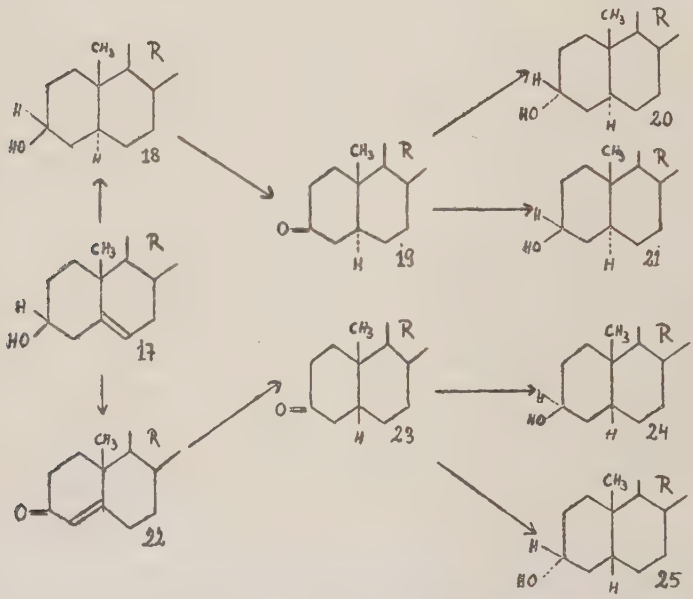
Die Frage, ob auch andere ß,γ-ungesättigte Sterine ähnliche Verhältnisse zeigen, wurde am Acetylcholesterin untersucht und dabei festgestellt, daß auch in diesem Falle Übereinstimmung herrscht. Analog zum Acetylsolatubin tritt auch hier bei der Verseifung mit alkalischen Mitteln keine Dien-Bildung ein; allerdings auch nicht, wenn man mit verdünnten Säuren arbeitet und hier im Gegensatz zum Acetylsolatubin weder in wäßriger noch in alkoholischer Phase. Dieser scheinbare Widerspruch erklärt sich durch das Fehlen von Stickstoff im Cholesterin, der wohl eine leichtere Löslichkeit der Alkaloide bedingt.

Bringt man nämlich das Acetylcholesterin auf irgend eine Weise in Lösung und verseift mit einer entsprechend starken Säure, so tritt hier ebenfalls Wasserabspaltung ein. Die Untersuchung, ob diese leichte Wasserabspaltung dem ß,γ-ungesättigten Sterinalkoholen allein zu eigen ist, wird fortgesetzt.

Aus Analogie-Schlüssen zum Cholesterin sollte es auch beim ß,γ-ungesättigten Solatubin möglich sein, durch katalytische Hydrierung einen Einblick in die sterischen Verhältnisse des Moleküls zu gewinnen; dies ist außerdem von Bedeutung zur Klassifizierung bereits erhaltener Hydrierungsprodukte. Danach müßte man je nach einer cis- oder trans-Anlagerung von Wasserstoff an das asymetrische C_5-Atom der Ringverknüpfungsstelle der Ringe A und B zu zwei Reihen von Verbindungen kommen, deren Grundkörper sich wie das cis- und trans-Dekalin verhalten würden.

Der Übergang vom Solatubin in die Reihe der trans-Verbindungen sollte erwartungsgemäß keine Schwierigkeiten bieten, während man in die Reihe der cis-Anlagerungsprodukte leichter von Körpern aus kommen könnte, die die Doppelbildung in der $C_4 - C_5$-Lage enthalten; dabei hat sich beim Cholesterin das Cholestenon als am zweckmäßigsten erwiesen.

Auf Grund der von Auwers Skita'schen Hydrierungsregel [22]) sind also folgende Ergebnisse zu erwarten:



Bei der sauren Hydrierung des Solatubins (17) müßte also zunächst das trans-Solatubanol entstehen (18); sein entsprechendes Keton, das trans-Solatubanon (19), müßte bei seiner sauren Hydrierung cis-trans-Solatubanol (20), bei seiner neutralen trans-trans-Solatubanol (21) liefern, das wieder mit 18 identisch wäre.

Wird die Hydrierung in neutralem Medium durchgeführt, so müßte aus dem Solatubenon (22) zunächst das cis-Solatubanon (23) gebildet werden; daraus sollte dann bei saurer Hydrierung das cis-cis-Solatubanol (24), bei der neutralen das trans-cis-Solatubanol entstehen. Je nachdem, ob ich also das trans- oder cis-Solatubanon sauer hy-

22) Helv. chim. Act. 17, 1411.

driere, müßte ich einmal das cis-trans-Solatubanol oder das cis-cis-Solatubanol erhalten und umgekehrt, müßte bei der neutralen Hydrierung das trans-Solatubanon ein trans-trans-Solatubanol, hingegen das cis-Solatubanon ein trans-cis-Solatubanol liefern.

Die Hydrierung des Solatubins mittels Platinoxyd in Eisessig liefert ebenso wie in Alkohol ein Dihydroprodukt vom Schmelzpunkt 222°, das Solatubanol. Durch Dehydrierung mit Aluminiumbutylat erhielt ich daraus in 100%iger Ausbeute das entsprechende Keton, das Solatubanon. Es zeigt einen Schmelzpunkt von 214°, dreht rechts und liefert ein Semicarbazon vom Schmelzpunkt 237°. Seine Absorption im Ultraviolett zeigt lediglich eine niedrige Ketonbande bei 275 mμ in der Höhe log. ε = 1,65.

Die Hydrierung des Solatubanons in Eisessig mit Platinoxyd bei einer Temperatur von 65–70° liefert ein Produkt, das sich mit dem Solatubanol als identisch erwies. Es besitzt einen Schmelzpunkt von 222°, gab mit Solatubanol keine Schmelzpunktsdepression und war mit Digitonin quantitativ fällbar.

Ein anderes Ergebnis wird erzielt, wenn man unter sonst gleichen Bedingungen die Hydrierung des Solatubanons mit einem Zusatz von einigen Tropfen 48%iger Bromwasserstoffsäure vornimmt. Dabei resultiert ein Reduktionsprodukt, das grundverschieden von dem oben erhaltenen ist. Es besitzt zwar ebenfalls die Zusammensetzung des Solatubanols, zeigte aber einen Schmelzpunkt von 192° und gibt sowohl mit Solatubanol als auch mit Solatubanon Schmelzpunktsdepressionen von je 15°. Mit Digitonin ist es nicht fällbar.

Über die Hydrierung des Solatubenons in neutralem Medium und die cis-Anlagerungsprodukte des Wasserstoffs wird in Kürze berichtet werden, da die Untersuchungen hierüber noch nicht abgeschlossen sind.

Diese Ergebnisse stimmen voll und ganz mit den von Vavon und Jakubowicz[23]) und anderen gemachten Erfahrungen bei der Hydrierung des Cholestanons überein. Es entsteht also bei der katalytischen Hydrierung von Solatubanon bei höherer Temperatur unter Zusatz von Bromwasserstoffsäure ein mit Digitonin nicht fällbarer, gesättigter Alkohol, entsprechend der Bildung von epi-Dihydrocholesterin aus Cholestanon. Bei Abwesenheit von Bromwasserstoffsäure wird aber mit Digitonin fällbares Solatubanol erhalten, analog der Bildung von Dihydrocholesterin aus Cholestanon.

Da aber beim Cholestanon, Dihydrocholesterin und epi-Dihydrocholesterin die trans-Anlagerungsprodukte des Wasserstoffs an die

23) Bl. 4 53, 584 (1933).

C – C-Doppelbindung vorliegen, handelt es sich beim Solatubanol, Solatubanon und epi-Solatubanol (trans-Solatubanol) ebenfalls um die entsprechenden Körper der trans-Dihydroprodukte.

Nach diesen übereinstimmenden Ergebnissen bei der Bildung und dem Verhalten der trans-Dihydroprodukte des Solatubins mit denen der Cholesterinreihe, steht zu erwarten, daß auch die cis-Verbindungen ein gleiches Verhalten zeigen und damit im Bau des Solatubins die gleichen sterischen Verhältnisse herrschen, wie im Bau anderer ß,γ-ungesättigter Sterinalkohole.

Neben der neutralen Hydrierung von Δ 4-Solatubenon wurde versucht, durch entsprechende Hydrierung des Δ 3,5-Solatubiens in die Reihe der cis-Verbindungen zu gelangen. Zunächst konnte festgestellt werden, daß die saure Hydrierung des Diens äußerst schnell verläuft und mit oder ohne Zusatz von Bromwasserstoffsäure das gleiche Solatuban vom Schmelzpunkt $164^0 - 165^0$ liefert.

Die Hydrierung in neutraler Lösung dagegen, die in Cyclohexan mit Palladiummohr durchgeführt wurde, verläuft wesentlich langsamer, sie ist etwa erst in 10 Stunden beendet. Das Hydrierungsprodukt kristallisiert in schönen Nädelchen vom Schmelzpunkt 159^0, gibt keine Rosenheim-Reaktion und zeigt einen positiven Drehwert von $[\alpha]_D^{19^0} = + 38{,}5^0$. Der Mischschmelzpunkt mit Solatuban liegt bei 155^0.

Der durch neutrale Hydrierung aus dem Δ 3,5-Solatubien entstandene Kohlenwasserstoff unterscheidet sich also deutlich vom Solatuban im Hinblick auf Schmelzpunkt und Drehung. Ob hier tatsächlich ein cis-Solatuban, also der dem Koprostan entsprechende Kohlenwasserstoff vorliegt, muß die weitere Untersuchung und der Vergleich mit anderen Körpern der cis-Reihe erbringen.

Experimenteller Teil.

Darstellung von Solatubin und Solatubien und ihre Trennung.

Das Rohsolanein *) wurde mit 20%iger Salzsäure verseift und das ausgefallene Verseifungsprodukt getrocknet. Die dabei anfallende Salzsäurelösung gab noch positive Alkaloidreaktion. Nach dem Trocknen wurde das Chlorhydrat solange im Soxleth mit Äther extrahiert, bis dieser farblos durchlief. Beim Verdampfen des Äthers schied sich ein dunkelbraunes Öl ab, das beim Erkalten wachsartig erstarrte und mit Alkaloid-Reagenzien positive Reaktionen gab. Das nunmehr bräunliche Chlorhydrat wurde mit methylalkoholischer Natronlauge unter stetem Umrühren zwei Stunden gekocht, das freie Alkaloid nach dem Trocknen in Eisessig gelöst und so lange vorsichtig mit Wasser versetzt, bis eine schwache, amorphe Fällung eintrat. Das gelbbraune Filtrat wurde mit Ammoniak neutralisiert und ein Niederschlag erhalten, der in der zehnfachen Menge Chloroform gelöst, zweimal chromatographiert wurde. Das nach dem Einengen des Chloroforms auf die Hälfte seines Volumens, anfallende Solatubin zeigte einen Schmelzpunkt von 195° und erwies sich als frei von Solatubien. Durch weiteres Umlösen aus Aceton und Methanol wurde ein reines Solatubin vom Schmelzpunkt 218° erhalten. Die Chloroform-Mutterlauge wurde zur Trockne verdampft, der Rückstand gewogen und wieder im Verhältnis 1:50 in Chloroform gelöst, die Lösung wurde durch eine Säule von Aluminiumoxyd (Höhe = 25 cm, Durchmesser 3 cm) geschickt, die mit der fünffachen Menge Chloroform ausgewaschen wurde. Das Eluat wurde in 10 Fraktionen aufgefangen und das Lösungsmittel jeweils verdampft, dabei wurde folgendes Ergebnis erhalten:

*) Für das von der Firma E. Merck überlassene Solanein möchte ich auch an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank aussprechen.

Fraktion	Schmelzp.	Rosenheim-Reaktion
1.	162 – 66 °	stark positiv
2.	147 – 55 °	" "
3.	169 – 74 °	" "
4.	208 – 10 °	negativ
5.	210 – 11 °	"
6. – 9.	210 °	"
10.	–	–

Die dritte Fraktion wurde nocheinmal in Chloroform gelöst, chromatographiert und sieben Fraktionen aufgefangen, die eingeengt, folgendes Resultat zeigten:

Fraktion	Schmelzp.	Rosenheim-Reaktion
1.	148 – 55 °	stark positiv
2.	151 – 55 °	" "
3. – 4.	155 – 58 °	" "
5. – 6.	208 – 10 °	negativ
7.	–	–

Die Fraktionen 1 bis 3 des ersten, sowie 1 bis 4 des zweiten Chromatogramms wurden zusammen aus Chloroform-Methanol umgelöst und lieferten ein Solatubien vom Schmelzzpunkt 172 °, während die übrigen Fraktionen reines Solatubin vom Schmelzpunkt 218 ° ergaben.

Reduktion von Solatubenon nach Clemmensen.

3,0 g Solatubenon wurden in 75 cm Eisessig gelöst und mit 30 ccm konz. Salzsäure versetzt; nach Zugabe von 75,0 g Zinkamalgam wurde 36 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Verdünnen mit Wasser wurde mit Kalilauge neutralisiert und das Ganze mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroformlösung wurde nach dem Waschen und Trocknen eingedampft. Es resultierten 2,7 g eines roten Öles.

Das in Benzol aufgenommene Öl wurde durch Chromatographieren gereinigt. Das erhaltene, wesentlich hellere Öl (2,57 g) wurde in 400 ccm Aceton aufgenommen, kurze Zeit mit Kohle gekocht, filtriert und die Lösung auf 150 ccm eingeengt. Nach mehrtägigem

Stehen im Eisschrank resultierten 1,85 g feste Substanz; beim Einengen der Muterlaugen wurde 0,7 g Öl erhalten. Die 1,85 g feste Substanz ergaben nach zweimaligem Chromatographieren in Benzol 1,35 g kristallines Produkt. Durch einmaliges Umlösen aus Aceton wurde ein fast weißes Kristallisat (1,07 g) erhalten. Durch weiteres Umlösen aus einem Chloroform-Methanol-Gemisch resultierte das Reduktionsprodukt in Gestalt langer, weißer Nadeln vom Schmelzpunkt 164 °.

Analysen-Ergebnisse:

4,183	4,952 mg	Substanz:	12,965	15,360 mg CO_2
			4,390	5,270 mg H_2O.
	gef.:	C 84,55 %	H 11,74 %	
		C 84,62 %	H 11,91 %	
$C_{27}H_{43}N$	ber.:	C 84,47 %	H 11,73 %	

Polarisation:
20,058 mg Substanz in 10 ccm Benzol (1 = 2 dm)
$\alpha = +0{,}13$; $[\alpha]_D^{20^0} = +32{,}4^0$.

Reduktion von Solatubenon mittels Natrium und Amylalkohol.

0,2 g Solatubenon wurden heiß in 25 ccm Amylalkohol gelöst und nach Zugabe von 2,5 g Natrimu auf dem Sandbade auf 180 ° erhitzt. Nach etwa 3 stündigem Erhitzen erfolgte eine erneute Zugabe von 1,2 g Natrium und 20 ccm Amylalkohol, worauf weitere 5 Stunden erhitzt wurde. Die zunächst gelbe Farbe der Lösung verschwand beim Erhitzen vollständig.

Nach dem Erkalten wurde das Amylat zerstört und der Amylalkohol durch Wasserdampf abgetrieben. Es resultierte ein gelbbraun gefärbtes, amorphes Produkt, das mit Chloroform ausgeschüttelt wurde. Nach dem Trocknen der Lösung mit Natriumsulfat wurde das Chloroform abdestilliert und ein brauner Rückstand erhalten. Dieser lieferte nach dem Behandeln mit Aceton ein gelblich-weiß gefärbtes Kristallisat vom Schmelzpunkt 197 – 99 °.

Beim Einengen der Aceton-Mutterlauge hinterblieb ein braunes Öl, das erst nach öfterem Übergießen mit Aceton und etwa zehntägigem Stehen im Eisschrank fest und dann kristallin wurde. Die Gesamtausbeute betrug 0,15 g.

Nach mehrmaligem Umlösen aus Aceton stieg der Schmelzpunkt auf 220 °. Der in kleinen Nädelchen kristallisierende Körper gab sowohl mit Solatubenon als auch mit Δ 4-Solatubenol eine Schmelz-

punktdepression von 15°. Der Mischschmelzpunkt mit trans-Solatubanol zeigte keine Depression. Die Rosenheim-Reaktion verlief negativ.

Reduktion von Solatubenon mittels Natrium und Äthylalkohol.

0,2 g Solatubenon wurden in 25 ccm siedendem, absolutem Alkohol gelöst und im Verlaufe von 2 Stunden mit 2,0 g Natrium und weiteren 15 ccm abs. Alkohol versetzt. Die farblose Lösung wurde auf dem Wasserbade 10 Stunden bei schwachem Sieden gehalten. Gegen Ende der Reduktion erfolgte noch einmal eine Zugabe von 0,5 g Natrium.

Die nach dem Abkühlen erstarrte Masse wurde in Alkohol gelöst und unter Umrühren mit Wasser versetzt. Die Ausflockung, die nach dem Abfiltrieren noch 10 Minuten in Wasser gerührt und wieder abfiltriert wurde, ergab nach dem Trocknen 0,2 g eines braunen, amorphen Pulvers vom Schmelzpunkt 192–95°.

Aus Aceton umgelöst, resultierten kleine Kristallnadeln vom Schmelzpunkt 201°, die mit Δ 4-Solatubenol keine Schmelzpunktdepression gaben. Der Mischschmelzpunkt mit Solatubenon zeigte eine Depression von 15°.

Beim Übergießen mit einigen Tropfen 90%iger Trichloressigsäure zeigte das Reduktionsprodukt eine starke Rotfärbung.

Reduktion von Solatubenon mittels Aluminiumisopropylat.

4,0 g Solatubenon wurden in 75 ccm trockenem Isopropylalkohol und 125 ccm absolutem Benzol gelöst und nach Zugabe von 9 g Aluminiumisopropylat auf dem Wasserbade erhitzt; als Kühlflüssigkeit diente Methanol. Nach 6 Stunden wurde der überschüssige Alkohol und das Benzol langsam bei niedriger Temperatur abdestilliert. Der feste Rückstand wurde im Scheidetrichter mit Natronlauge versetzt und 4 mal mit je 250 ccm Chloroform ausgeschüttelt. Nach dem Auswaschen mit Wasser und Trocknen über Natriumsulfat wurde das Chloroform verdampft und ein rein weißer Rückstand (4,0 g) erhalten. Nach einmaligem Umlösen aus Aceton resultierten blättchenförmige Kristalle vom Schmelzpunkt 202–203° (unkorr.), die mit 90%iger Trichloressigsäure übergossen eine starke Rot- bis Violettfärbung zeigten.

Isolierung von Δ 4 cis-Solatubenol.

4 g des reduzierten Materials wurden in 500 ccm absolutem Alkohol gelöst und mit einer Lösung von 10,0 g Digitonin in 700 ccm

96%igem Alkohol versetzt, 10 Minuten zum Sieden erhitzt und 10 Stunden stehen gelassen. Der Niederschlag wurde abfiltriert und getrocknet. Nach einhalbstündiger Extraktion im Soxleth mit absolutem Äther wurde das Digitonid in 150 ccm trockenem Pyridin gelöst und mit 1500 ccm absolutem Äther versetzt; nach der Entfernung des Digitonins wurde der Äther mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, abdestilliert, und das Alkaloid aus dem Pyridin mit Wasser gefällt. nach mehrmaligem Umlösen aus Aceton kristallisierte das Δ 4 cis-Solatubenol in schönen Nadeln vom Schmelzpunkt 203–204°. Die Rosenheim-Reaktion ist stark positiv.

Isolierung von Δ 4-trans-Solatubenol.

Das Filtrat der Digitoninfällung wurde im Vakuum eingeengt und die letzten Anteile des Alkohols durch vorsichtiges Erwärmen auf dem Wasserbade entfernt. Schließlich wurde durch zweitägiges Stehen im Vakuumexsikkator vollkommene Trockne erreicht und 4,5 g gelblichweißes Pulver erhalten; es wurde zwei Tage lang im Soxleth mit Äther extrahiert und lieferte nach dem Verdampfen des Äthers 0,7 g eines rein weiß gefärbten Produktes, das nach mehrmaligem Umlösen aus Aceton in schönen Nädelchen vom Schmelzpunkt 169–170° kristallisierte.

Analysen-Ergebnisse:

3,670	3,871 mg Substanz:		10,98			11,59 mg CO_2;
			3,67			3,85 mg H_2O;
	gef.:	C 81,59 %		H	11,19 %	
		C 81,66 %		H	11,13 %	
$C_{27}H_{43}ON$	ber.:	C 81,54 %		H	10,91 %	

Polarisation:

20,830 mg Substanz in 5 ccm Chloroform (l = 2 dm)
$\alpha = +0{,}970°$; $[\alpha]_D^{19°} = +116{,}4°$.

Digitoninfällung 12,5 mg Δ4-trans-Solatubenol wurden heiß in 10 ccm absolutem Alkohol gelöst und mit 10 ccm einer heißen 1%igen Digitoninlösung und 2 ccm Wasser versetzt. Nach 4tägigem Stehen zeigte sich weder eine Trübung noch eine Ausflockung. Beim Übergießen mit 90%iger Trichloressigsäure zeigte der Körper eine starke Rot- bis Violettfärbung.

Acetylierung von Δ 4-trans-Solatubenol.

50 mg Δ 4-trans-Solatubenol wurden in 5 ccm Essigsäureanhydrid gelöst und auf dem Wasserbade eineinhalb Stunden erhitzt. Die heiße Lösung wurde in viel heißes Wasser gegossen und damit geschüttelt. Es zeigte sich jedoch keine Abscheidung des Acetylproduktes. Erst beim Neutralisieren mit Ammoniak fiel ein rein weißer, amorpher Körper aus. Dieser wurde nach dem Absaugen aus Chloroform-Methanol umgelöst.

Es resultierten schließlich weiße Kristallnadeln vom Schmelzpunkt 169°. Der Mischschmelzpunkt mit Δ 3,5-Solatubien zeigte keine Depression.

Beim Übergießen einiger Kristallnadeln mit Trichloressigsäure zeigte sich eine starke Rot- bis Violettfärbung.

Einwirkung von Silberoxyd auf Solatubin im Vakuum.

0,5 g Solatubin wurden mit 0,7 g frisch bereitetem Silberoxyd verrieben und wiederholt getrocknet. Das Gemisch wurde in eine Kugelröhre gegeben und im Metallbad bei einem Vakuum von 13 mm und einer Anfangstemperatur von 270° langsam auf 340° erhitzt. Es setzte sofort eine stürmische Sublimation ein. Nach einstündigem Erhitzen auf 340° hatten sich im unteren Teil der Röhre hellrote Tröpfchen abgeschieden, die eine positive Pyrrol-Reaktion gaben.

Einwirkung von Aluminiumoxyd auf Solatubin im Vakuum.

0,5 g Solatubin mit 0,75 g Aluminiumoxyd gut verrieben, wurden im Vakuum von 13 mm in der Kugelröhre im Metallbad erhitzt. Bei den verschiedenen Versuchen wurden die Anfangstemperaturen zwischen 270 und 350° variiert und die Temperaturen verschieden schnell und verschieden hoch gesteigert. Es konnten jedoch nur in einem Falle Kristalle vom Schmelzpunkt 163° erhalten werden, die eine starke Rosenheim-Reaktion gaben. Die Ausbeute war jedoch nur sehr gering; die Substanzen waren sämtlich linksdrehend.

Einwirkung von Aluminiumoxyd auf Solatubin im Hochvakuum.

0,3 g Solatubin wurden mit 0,5 g Aluminiumoxyd gut verrieben und im Metallbad bei einem Vakuum von 1 mm Druck erhitzt. Im Anfang betrug die Temperatur 95° und wurde im Verlaufe von 2 Stunden langsam auf 250° gesteigert und etwa 1 Stunde dabei be-

lassen. Die Temperatur wurde dann auf 320° gesteigert. Dabei ist zu beachten, daß der Kolbeninhalt nicht in das Rohr geschleudert wird Das Reaktionsprodukt wurde mit heißem Chloroform extrahiert, aus welchem beim Verdampfen 0,25 g eines weißen Pulvers erhalten wurden. Nach mehrmaligem Umlösen aus Chloroform-Methanol resultierten kleine Kristallnadeln, die einen Schmelzpunkt von 167 – 68° zeigten. Der Mischschmelzpunkt mit Δ 3,5-Solatubien zeigte keine Depression. Die Rosenheim-Reaktion war sehr stark positiv.

0,1 g des auf diese Art gewonnenen Solatubiens wurden 5 Stunden mit 20 ccm 10%iger Salzsäure auf dem Wasserbad erhitzt, abfiltriert und umgelöst. Das Solatubien zeigte nun einen Schmelzpunkt von 163,5°.

Δ 3,5-Solatubien und Salzsäure.

0,1 g Δ 3,5,Solatubien (gewonnen bei der Verseifung von Solatunin mit Salzsäure; Fp. – 166°) wurden heiß in 25 ccm absolutem Alkohol gelöst und mit 5ccm 10%iger Salzsäure erhitzt. Nach etwa 5 Stunden wurde das Dien durch Zusatz von Wasser und Ammoniak gefällt, ausgewaschen und getrocknet. Nach mehrmaligem Umlösen aus Chloroform-Methanol besaß das Δ 3,5-Solatubien einen Schmelzpunkt von 163,5°.

Darstellung von Δ 4-cis-Solatubenolbenzoat.

100 mg Δ 4-cis-Solatubenol wurden in 5 ccm Pyridin gelöst, mit 0,5 ccm Benzoylchlorid versetzt und 1 Stunde lang auf dem Wasserbade erhitzt. Die braune Lösung wurde unter Umrühren in Wasser gegossen, wobei ein Teil kristallin, der andere als Öl ausfiel. Letzteres wurde jedoch beim Behandeln mit Aceton ebenfalls kristallin. Nach mehrmaligem Umlösen aus Aceton wurde ein Benzoat erhalten, das in schönen, derben Prismen kristallisiert und einen Schmelzpunkt von 199° besitzt.

Verseifung des Δ 4-cis-Solatubenolbenzoats.

50 mg des auf diese Wesie erhaltenen Benzoats wurden in Methanol gelöst und mit 10 ccm einer 0,5%igen alkoholischen Kalilauge zwei Stunden lang zum Sieden erhitzt. Die Lösung wurde eingeengt, das ausfallende kristalline Produkt abgesaugt, getrocknet und aus Aceton umgelöst. Es zeigte einen Schmelzpunkt von 203°. Sein Misch-

schmelzpunkt mit Δ 4-cis-Solatubenol zeigte keine Depression. Es gab beim Übergießen mit 90%iger Trichloressigsäure eine starke Rot- bis Violettfärbung.

Abspaltung von Benzoesäure aus dem Δ 4-cis-Solatubenolbenzoat.

100 mg Δ 4-cis-Solatubenolbenzoat wurden mit 3 ccm frisch destilliertem Dimethylanilin 8 Stunden lang auf dem Sandbad erhitzt, wobei die Temperatur zwischen 200 – 230 ° gehalten wurde. Dabei ging die Farbe der Lösung von gelb nach dunkelbraun über. Das Reaktionsprodukt wurde der Wasserdampfdestillation unterworfen, die eine braune, verklebte, kristalline Masse lieferte. Durch öfteres Übergießen mit Aceton wurde schließlich ein fast weißes Kristallisat erhalten, das nach wiederholtem Umlösen aus Chloroform-Methanol schöne Nadeln vom Schmelzpunkt 178 ° lieferte. Der Mischschmelzpunkt mit Δ 3,5-Solatubien vom Schmelzpunkt 168 ° ergab 159 – 160 °.

Polarisation:

3,313 mg Substanz in 2 ccm Benzol (l = 1 dm)

$$\alpha = +0{,}32^{\circ};\ [\alpha]_D^{18^0} = +193^{\circ}.$$

Beim Übergießen einiger Nädelchen mit 90%iger Trichloressigsäure zeigte sich eine schöne Rot- bis Violettfärbung, die bei längerem Stehen in Oliv überging.

Verseifungen von Δ 5-Acetyl-Solatubin.

a) mit Natriummethylat.

0,2 g Δ 5-Acethyl-Solatubin wurden in 50 ccm Methanol gelöst und in die siedende Lösung innerhalb von 2 Stunden 1 g Natrium gegeben. Nach weiterem dreistündigem Erhitzen wurde die Lösung aufgearbeitet. Das resultierende Solatubin gab keine Rosenheim-Reaktion.

b) mit Kaliumhydroxyd in Methanol.

0,2 g Δ 5-Acetyl-Solatubin wurden in Methanol gelöst und 5 Stunden mit 10 ccm einer 5%igen alkoholischen Kalilauge gekocht. Das bei der Aufarbeitung entstehende Produkt gab keine Rosenheim-Reaktion.

c) mit Salzsäure in Methanol.

0,3 g Δ 5-Acetyl-Solatubin wurden heiß in 75 ccm Methanol gelöst und mit 2 ccm verdünnter Salzsäure gekocht. Nach 5 stündigem

Erhitzen wurde ein gelb gefärbtes Kristallisat vom Schmelzpunkt 295° erhalten, das eine schwach positive Rosenheim-Reaktion zeigte. Durch Kochen mit methylalkoholischer Kalilauge wurde das Chlorhydrat in die freie Base umgewandelt, die ebenfalls eine schwach positive Rosenheim-Reaktion gab.

Digitonin-Fällung:

52,0 mg des erhaltenen Solatubins wurden in 50 ccm heißem absolutem Alkohol gelöst, mit 50 ccm einer heißen 1%igen Digitonin-Lösung sowie 2 ccm Wasser versetzt und das Gemisch kurz erhitzt. Nach 24 stündigem Stehen wurde das ausgefallene Digitonid abgesaugt, getrocknet und gewogen. Gefunden 216,9 mg Digitonid; berechnet waren 212,8 mg.

d) mit Salzsäure in Wasser.

0,2 g Δ 5-Acetyl-Solatubin wurden in 30 ccm verdünnter Salzsäure suspendiert und 5 Stunden lang auf dem Wasserbad erhitzt. Das resultierende Chlorhydrat vom Schmelzpunkt 296° gab eine stark positive Rosenheim-Reaktion. Durch Kochen mit Alkali wurde das Salz in die freie Base übergeführt, die wie das Chlorhydrat eine stark positive Rosenheim-Reaktion zeigte.

Digitonin-Fällung:

54,4 mg des erhaltenen Solatubins wurden in 50 ccm heißem absolutem Alkohol gelöst, mit 50 ccm einer heißen 1%igen Digitoninlösung sowie 10 ccm Wasser versetzt und das Gemisch kurz erhitzt. Nach 24 stündigem Stehen wurde das ausgefallene Digitonid abgesaugt, getrocknet und gewogen. Gefunden 209,5 mg Digitonid; berechnet waren 222,8 mg.

e) mit Schwefelsäure in Methanol.

0,2 g Δ 5-Acetyl-Solatubin wurden in 75 ccm Methanol gelöst und 5 Stunden lang mti 1,5 ccm verd. Schwefelsäure gekocht. Das anfallende Produkt, das eine stark positive Rosenheim-Reaktion gab, wurde in Methanol gelöst, mit Ammoniak gefällt, ausgewaschen und getrocknet. Beim Übergießen mit Trichloressigsäure zeigte sich wiederum eine starke Rotfärbung.

f) mit Schwefelsäure in Wasser.

0,2 g Δ 5-Acetyl-Solatubin wurden in 50 ccm verd. Schwefelsäure suspendiert und 5 Stunden lang gekocht. Die gelben Flocken wurden abfiltriert, in Methanol gelöst, mit Ammoniak gefällt und getrocknet.

Das Verseifungsprodukt zeigte beim Übergießen mit Trichloressigsäure eine äußerst starke Rot- bis Violettfärbung, die intensiver war als im Falle e).

Verseifung von Cholesterinacetat.

a) mit verdünnter Salzsäure.

Die Verseifung des Cholesterinacetats wurde sowohl in methylalkoholischer Salzsäure als auch in Form einer Suspension in verd. Salzsäure vorgenommen. In beiden Fällen jedoch konnte im Verseifungsprodukt mit Trichloressigsäure keine Rotfärbung erhalten werden.

b) mit verdünnter Schwefelsäure.

Das Cholesterinacetat wurde in verdünnter Schwefelsäure suspendiert und wie üblich verseift. Im Verseifungsprodukt konnte ebenfalls durch Übergießen mit Trichloressigsäure keine Rotfärbung erhalten werden.

c) mit konzentrierter Salzsäure.

0,3 g Cholesterinacetat wurden in 30 ccm heißer 38%iger Salzsäure suspendiert und 5 Stunden lang auf dem Baboblech zum Sieden erhitzt, wobei allmählich das Acetat in Lösung ging. Nach dem Fällen und Trocknen zeigte das Verseifungsprodukt beim Übergießen mit Trichloressigsäure eine starke Rotfärbung.

d) mit konzentrierter Salzsäure in Methanol.

0,3 g Cholesterinacetat wurden in 30 ccm Methanol gelöst und heiß mit 20 ccm 38%iger Salzsäure versetzt. Die stark schäumende Lösung wurde 5 Stunden lang zum Sieden erhitzt und aufgearbeitet. Es resultierte ein Cholesterin, das beim Übergießen mit Trichloressigsäure ebenfalls eine starke Rotfärbung zeigte.

Hydrierung von Δ 5-Acetyl-Solatubin in saurem Medium.

3 g Δ 5-Acetyl-Solatubin wurden in 50 ccm Eisessig gelöst und in Gegenwart von 0,8 g Platinoxyd hydriert. Berechnet waren 156 ccm, aufgenommen wurden 163 ccm Wasserstoff. Nach beendeter Hydrie-

rung wurde die Lösung unter Umrühren und guter Kühlung in Wasser gegossen und neutralisiert. Nach dem Auswaschen und Trocknen ergaben sich 3,0 g hydriertes Acetat. Dieses wurde in 650 ccm Methanol gelöst und 2 Stunden lang mit 10%iger methylalkoholischer Kalilauge verseift. Durch Einengen der Lösung wurden daraus insgesamt 2,95 g trans-Solatubanol gewonnen, das einen Schmelzpunkt von 221 ° zeigte.

Darstellung von trans-Solatubanon.

2,9 g trans-Solatubanol wurden in 250 ccm absolutem Benzol gelöst, mit 5 g tertiärem Aluminiumbutylat und 40 ccm trockenem Aceton versetzt. Diese Lösung wurde 10 Stunden lang unter Feuchtigkeitsausschluß am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die Lösung mit 200 ccm 10%iger Natronlauge geschüttelt, mehrmals mit Wasser ausgewaschen und dann über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Benzols im Vakuum wurde der Rückstand in Chloroform aufgenommen und nach Entfernen desselben aus Essigester und Dioxan umgelöst. Es ergaben sich 2,7 g gelb gefärbte Kristallblättchen vom Schmelzpunkt 207 – 209 °. Durch öfteres Umlösen aus Chloroform-Methanol resultierten schließlich blättchenförmige Kristalle, die einen Schmelzpunkt von 214 ° (unkorr.) zeigten. Der Mischschmelzpunkt mit trans-Solatubanol ergab eine Depression von 15 °.

Analysen-Ergebnisse:

4,029 mg Substanz: 11,895 mg CO_2; 3,880 mg H_2O;

gef.: C 81,18 % H 10,86 %

$C_{27}H_{43}ON$ ber.: C 81,54 % H 10,91 %

Polarisation:

20,458 mg Substanz in 10 ccm Benzol (l = 2 dm)

$\alpha = +0{,}20^0$; $[\alpha]_D^{19^0} = +48{,}9^0$.

Bestimmungen der aktiven Wasserstoffatome:

7,570 mg Substanz: 0,26 ccm Methan (744 mm, 22 °)

7,357 mg Substanz: 0,25 ccm Methan (744 mm, 22 °).

gef.: V. (0 ° 760 mm) = 0,23 ; 0,22

ber.: V. (0 ° 760 mm) = 0,44 ; 0,43

Digitoninfällung:

10,9 mg trans-Solatubanon wurden heiß in 10 ccm absolutem Alkohol gelöst und mit 10 ccm einer heißen 1%igen Digitoninlösung und 2 ccm Wasser versetzt. Nach 2tägigem Stehen zeigte sich weder eine Trübung noch eine Ausflockung.

Semicarbazon des trans-Solatubanon:

0,1 g trans-Solatubanon wurden in 96%igem Alkohol gelöst, mit 0,1 g Semicarbazid-Chlorhydrat und 0,1 g Natriumacetat versetzt und 2 Stunden lang am Rückfluß gekocht. Nach dem Fällen mit Soda wurde ausgeäthert und nach Verdampfen des Äthers ein Rückstand erhalten, der einen Schmelzpunkt von 236° zeigte. Nach mehrmaligem Umlösen aus Aalkohol kristallisierte das Semicarbazon in kleinen Kristalldrusen vom Schmelzpunkt 237°.

Reduktion von trans-Solatubanon mittels Eisessig und Platinoxyd.

0,2 g trans-Solatubanon wurden in 10 ccm Eisessig gelöst und in Gegenwart von 0,1 g Platinoxyd hydriert. Die Temperatur wurde zwischen 60 und 70° gehalten, wobei die Wasserstoffaufnahme nach 3 Stunden beendet war. Berechnet waren 12,3 ccm. Aufgenommen wurden 13 ccm. Die Aufarbeitung lieferte 0,2 g Kristallisat vom Schmelzpunkt 214°. Nach mehrmaligem Umlösen aus Aceton und Methanol resultierten schöne Nadeln, die einen Schmelzpunkt von 221° zeigten und deren Mischschmelzpunkt mit trans-Solatubanol keine Depression zeigte.

Digitoninfällung:

10,1 mg des Reduktionsproduktes wurden in 10 ccm absolutem Alkohol gelöst und die heiße Lösung mit 10 ccm einer 1%igen heißen Digitoninlösung und 2 ccm Wasser versetzt. Nach 15 Minuten zeigte sich eine starke Fällung, die nach 2tägigem Stehen abgesaugt, getrocknet und gewogen wurde. Gefunden 40,8 mg Digitonid; berechnet waren 41,9 mg.

Reduktion von trans-Solatubanon mittels Eisessig und Platinoxyd bei Gegenwart von Bromwasserstoffsäure.

0,2 g trans-Solatubanon wurden in 10 ccm Eisessig gelöst und nach Zugabe von 0,1 g Platinoxyd und 20 Tropfen 48%iger Bromwasserstoffsäure bei einer Temperatur von 65–70° hydriert. Nach 3 Stunden

waren 13,3 ccm Wasserstoff aufgenommen worden, berechnet waren 12,5 ccm. Aus der zunächst schwach braun gefärbten Lösung wurden nach der üblichen Aufarbeitung 0,2 g eines weißen Produktes gewonnen, das einen Schmelzpunkt von 177–180° zeigte. Nach wiederholtem Umlösen aus Aceton und aus einem Aceton-Methanol-Gemisch resultierten weiße Nadeln vom Schmelzpunkt 192° (unkorr.).

Analysen-Ergebnisse:

5,089 mg Substanz: 15,155 mg CO_2 5,120 mg H_2O.

	gef.:	C 81,24 %	H 11,26 %
$C_{27}H_{45}ON$	ber.:	C 81,20 %	H 11,30 %

Polarisation:

20,580 mg Substanz in 5 ccm Chloroform (l = 2 dm)
$\alpha = +0{,}17^0$, $[\alpha]_D^{19^0} = +20{,}65^0$.

Digitoninfällung:

7,7 mg des hydrierten Produktes wurden heiß in 8 ccm absolutem Alkohol gelöst und mit 8 ccm einer heißen 1%igen Digitoninlösung sowie 1,5 ccm Wasser versetzt. Nach 4tägigem Stehen war weder eine Fällung noch Trübung eingetreten.

Der Mischschmelzpunkt des trans-trans-Solatubanols (Fp. = 192°) mit trans-Solatubanon zeigte eine Depression von 16°.

Reduktion von trans-Solatubanon in neutraler Lösung.

0,2 g trans-Solatubanon wurden in 30 ccm Cyclohexan gelöst und in Gegenwart von 0,1 g Palladiummohr bei gewöhnlicher Temperatur hydriert. Nach 24stündigem Hydrieren wurde abgebrochen und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Es ergaben sich Kristalle, die nach mehrmaligem Umlösen einen Schmelzpunkt von 213° zeigten und mit dem trans-Solatubanon keine Schmelzpunktdepression gaben.

Digitoninfällung:

10,5 mg des Produktes wurden in 10 ccm heißem Alkohol gelöst und mit 10 ccm einer heißen 1%igen Digitoninlösung sowie 2 ccm Wasser versetzt. Nach 2tägigem Stehen war noch keine Trübung eingetreten.

Katalytische Hydrierung von Δ 3,5,Solatubien in saurer Lösung.

a) ohne Bromwasserstoffsäure.

0,5 g Solatubien wurden in Eisessig gelöst und in Gegenwart von 0,1 g Platinoxyd hydriert. In einer halben Stunde wurden 65 ccm Wasserstoff aufgenommen, berechnet waren 63 ccm. Beim Aufarbeiten resultierte ein Solatuban vom Schmelzpunkt 164 °. Beim Übergießen einiger Kristalle mit 90%iger Trichloressgsäure zeigte sich keine Rotfärbung.

b) mit Bromwasserstoffsäure.

0,5 g Solatubien wurden in Eisessig unter Zusatz von 10 Tropfen 48%iger Bromwasserstoffsäure und 0,1 g Platinoxyd hydriert. Es wurden ebenfalls in einer halben Stunde 65 ccm Wasserstoff aufgenommen und beim Aufarbeiten ein Solatuban vom Schmelzpunkt 164 ° erhalten. Beim Übergießen einiger Kristalle mit 90%iger Trichloressigsäure zeigte sich keine Rotfärbung.

Katalytische Hydrierung von Δ 3,5-Solatubien in neutraler Lösung.

0,5 g Solatubien wurden in 25 ccm Cyclohexan gelöst und in Gegenwart von 0,1 g Palladiummohr hydriert. Insgesamt betrug die Wasserstoffaufnahme 65 ccm, davon wurden in den ersten 3 Stunden 40 ccm und in weiteren 10 Stunden 25 ccm aufgenommen. Die Lösung wurde im Vakuum eingeengt und ein kleinkörniges Kristallisat erhalten, das in Chloroform gelöst, bei längerem Stehen im Eisschrank in schönen Nädelchen kristallisierte. Nach mehrmaligem Umlösen aus Aceton und absolutem Alkohol zeigte das hydrierte Produkt einen Schmelzpunkt von 159 °. Der Mischschmelzpunkt mit Solatuban (Fp. 164 °) zeigte keine Depression.

Polarisation:

21,410 mg Substanz in 5 ccm Chloroform (l = 2 dm)
$\alpha = + 0{,}33^{\circ}$; $[\alpha]_D^{19^0} = + 38{,}53^{\circ}$.

Farbreaktionen:

Reaktion	Δ 4-cis-Solatubenol	Δ 4-trans-Solatubenol	trans-trans-Solatubenol
Salkowski	++	+	–
Lieberm. Burch.	++	+	–
Tschugaeff	++	+	–
Tort. Jaffé	–	–	–
$SbCl_3$	++	+	–
Lifschütz	++	+	–

Zu den Farbreaktionen ist zu bemerken, daß auch hier weitgehendste Analogie zu den Reaktionen anderer Sterine, insbesondere zu denen des Cholesterins, festzustellen ist. So gibt das Δ 4-cis-Solatubenol dieselben Reaktionen und etwa in der gleichen Stärke wie Solatubin und Cholesterin. Das Δ 4-trans-Solatubenol zeigt diese Reaktionen wesentlich schwächer, bezw. dauert es wesentlich länger, bis diese Färbungen eintreten. Entsprechend ihrer Natur als α,ß-ungesättigte Alkohole geben sowohl Δ 4-cis- als auch Δ 4-trans-Solatubenol mit Antimontrichlorid eine starke Rotfärbung. Dagegen zeigt das gesättigte trans-trans-Solatubanol keine der oben angeführen typischen Reaktionen.

Lebenslauf.

Am 7. Februar 1913 wurde ich, Ernst Geyer, zu Frankfurt am Main geboren. Von 1919 bis 1922 besuchte ich die Souchay-Mittelschule. Ostern 1922 trat ich in die Sachsenhäuser Oberrealschule zu Frankfurt am Main ein, die ich im April 1931 mit dem Zeugnis der Reife verließ. Im Juli gleichen Jahres trat ich als Praktikant in die Hohenzollern-Apotheke zu Frankfurt am Main ein; nach bestandenem Vorexamen im Jahre 1933 absolvierte ich weitere eineinviertel Jahre als Vorexaminierter in oben genannter Apotheke. Im Winter-Semester 1934/35 begann ich das Studium an der Johann Wolfgang Goethe-Universität zu Frankfurt am Main. Im Sommerhalbjahr 1935 genügte ich meiner halbjährigen Arbeitsdienstpflicht. Im April 1937 legte ich am Pharmazeutischen Institut der Johann Wolfgang Goethe-Universität mein pharmazeutisches Staatsexamen ab. Nachdem ich ein Semester organisch-präparativ gearbeitet hatte, beschäftigte ich mich mit vorliegender Arbeit.

Meine akademischen Lehrer waren:

Cordes, Dieterle, Huf, Külz, Laibach, Laubender, Lautenschläger, Leonhardt, Meißner, Niemann, Schreiber.